

مقایسه‌ی اثر آسپیرین، پلاویکس و ترکیب آن‌ها در بقای فلپ پوستی تصادفی در رت

چکیده

نور احمد لطیفی^۱

محمد جواد فاطمی^{۲*}

فرخ کامران خواجوی^۱، شهرزاد تقوی^۳

میرسیهر پدرام^۴

۱- گروه جراحی پلاستیک و ترمیمی، بیمارستان حضرت فاطمه (س)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه جراحی پلاستیک و ترمیمی، مرکز تحقیقات سوختگی، بیمارستان حضرت فاطمه (س)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات سوختگی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۴- گروه دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان سید جمال‌الدین

اسدآبادی، خیابان بیست و یکم، بیمارستان حضرت

فاطمه (س) تلفن: ۰۲۱-۸۸۷۳۳۱۵۰

E-mail: mj-fatemi@tums.ac.ir

مقدمه

فلپ پوستی تصادفی یکی از شایع‌ترین اعمال جراحی در جراحی پلاستیک و ترمیمی می‌باشد.^۱ هماهنگی این گونه فلپ‌ها از نظر رنگ و قوام و ضخامت با بافت اولیه در مقایسه با دیگر روش‌های ترمیمی بر اهمیت این فلپ‌ها افزوده است.^۱ متأسفانه نکروز دیستال فلپ یکی از اتفاقاتی است که با طراحی صحیح فلپ نیز نمی‌توان همیشه جلوی آن را گرفت.^۲ داروهای متعددی از قبیل داروهای موضعی در پیشگیری از ایسکمی فلپ مورد تحقیق و بررسی قرار گرفته‌اند شامل سمپاتولیتیک‌ها، وازودیلاتورها، بلوک

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۳/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۵/۰۸

زمینه و هدف: فلپ تصادفی در جراحی ترمیمی کاربرد زیادی دارد و نکروز آن از مشکلات جراحی پلاستیک است. داروهای سیستمیک و موضعی زیادی برای جلوگیری از این عارضه توصیه می‌شود. در این مطالعه اثر آسپیرین و پلاویکس و همچنین اثر ترکیب دو دارو بر بقای فلپ پوستی تصادفی در رت بررسی شد.

روش بررسی: ۴۰ رت به طور تصادفی به چهار گروه ده تایی تقسیم شدند. پس از بیهوشی عمومی فلپ‌های ۱۱×۳cm در پشت تمام رت‌ها ایجاد شد. سپس در یک گروه روزانه ۱۰۰mg/kg آسپیرین خوراکی به مدت یک هفته و در گروه دیگر پلاویکس روزانه ۲۵mg/kg خوراکی به مدت یک هفته تجویز شد. در گروه سوم آسپیرین به علاوه پلاویکس با دوز مشابه گروه اول و دوم به مدت یک هفته استفاده شد. حیوانات گروه چهارم به عنوان گروه کنترل بوده و دارویی دریافت نکردند. پس از هفت روز سطح فلپ تحت اندازه‌گیری و محاسبات مورفولوژی قرار گرفت. از میانگین و انحراف معیار جهت توصیف داده‌ها و از آزمون آنالیز واریانس جهت مقایسه گروه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین میزان زنده بودن فلپ پوستی تصادفی (نسبت سطح زنده فلپ به سطح کل ۱۰۰×) در گروه کنترل ۶۲/۴۹٪، در گروه آسپیرین ۶۴/۰۴٪، در گروه پلاویکس ۶۵/۰۹٪ و در گروه ترکیبی ۶۴/۰۶٪ بود. مقایسه اختلاف میانگین بین گروه‌ها نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مطالعه با گروه کنترل وجود نداشت (P>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: مصرف آسپیرین، پلاویکس و ترکیب آن‌ها تأثیر قابل توجهی بر بقای فلپ پوستی تصادفی نداشت.

کلمات کلیدی: فلپ، فلپ پوستی تصادفی، ایسکمی، نکروز فلپ، آسپیرین، پلاویکس.

کننده‌های کانال کلسیمی، مواد همورولوژیک (Hemorheologic agents)، مهار کننده‌های پروستاگلاندین‌ها، آنتی‌کواگولان‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها و جذب‌کننده‌های رادیکال‌های آزاد که توصیه شده در بقای فلپ می‌توانند مفید باشند، اکثر این داروها باعث گشاد شدن عروق و افزایش جریان خون فلپ می‌شوند.^۳ اشکال عمده‌ی این داروها این است که اغلب وقتی مؤثرند که به صورت سیستمیک و در دوزهای بالا استفاده شوند و در نتیجه عوارض جانبی سیستمیک زیادی به دنبال خواهند داشت که البته در صورت استفاده موضعی این عوارض کم‌تر خواهند شد.^۴ پاتوژنز ایسکمی به خوبی مشخص نیست اما مکانیزم‌های متعددی از قبیل وازواسپاسم، برقراری جریان

یکسان‌سازی اثر استرس نقل و انتقال^{۱۱} در یک روز مشابه به آزمایشگاه منتقل شده بودند و ده روز از زمان انتقال آن‌ها گذشته بود. رت‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم و تمام آن‌ها با داروی کتامین ۹۰ mg/kg (Ketamin 10%, Alfasan lab., Woerden, Holland) به‌علاوه زایلازین ۹ mg/kg (Xylazin 2%, Alfasanlab., Woerden, Holland) به‌صورت داخل عضلانی بیهوش شدند و در صورت نیاز کتامین تکرار گردید، سپس موهای خلف با دستگاه موبر برقی تراشیده و با بتادین و الکل آماده شدند.^{۱۲} آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی با سفازولین عضلانی ۶۰ mg/kg (Loghman Pharmaceutical and Hygienic Co., Iran) تامین گشت.^{۱۳} بعد از اطمینان از عمق بیهوشی با تست Pinchflexion / withdrawal عمل جراحی با رعایت روش آسپسیس شروع شد.^{۱۴} فلپ پوستی خلفی تصادفی مطابق روش تغییر یافته McFarlane با استفاده از الگوی پلاستیکی به ابعاد ۱۱×۳ سانتی‌متر که هر ۰/۷۵ سانتی‌متر آن جهت محل بخیه مشخص شده بود بر پایه دیستال طراحی و مفصل لگن به‌عنوان نقطه مشخص قاعده فلپ تعیین شد.^{۱۵} برش پوستی با تیغ جراحی شماره ۱۵ داده و فلپ زیر سطح لایه Panniculus carnosus بلند گردید.^{۱۴} هرگونه رگ پرفوران و آگزبال قطع شد. سپس فلپ پوستی به محل اولیه با نخ نایلون چهار صفر کات (طب کیهان، ایران) در محل علامت‌گذاری شده از قبل توسط الگوی پلاستیکی، دوخته شد. گروه اول گروه کنترل در نظر گرفته شد و از آب مقطر برای گاوآژ استفاده شد. در گروه دوم بلافاصله بعد از انجام عمل جراحی قرص آسپیرین (Loghman Pharmaceutical and Hygienic Co., Iran) که قبلاً در آب مقطر حل شده بود به‌صورت خوراکی با استفاده از لوله‌ی اوروگاستریک (OGT) و با دوز ۱۰۰ mg/kg داده می‌شود. داروی فوق با همان دوز به مدت هفت روز متوالی تحت تخدیر Sedation توسط OGT تکرار می‌گردد. در گروه سوم بلافاصله بعد از انجام عمل جراحی قرص پلاویکس (PLAVIX® (clopidogrel bisulfate) tablets, SanofiAvantis, Sweden) که قبلاً در آب مقطر حل شده بود به‌صورت خوراکی با استفاده از لوله‌ی اوروگاستریک (OGT) و با دوز ۲۵ mg/kg داده می‌شود. داروی فوق با همان دوز به مدت هفت روز متوالی تحت Sedation و توسط OGT تکرار می‌گردد. در گروه چهارم نیز بعد از انجام عمل جراحی قرص آسپیرین مانند گروه دوم و قرص پلاویکس مثل گروه سوم تجویز می‌شود. در انتهای مطالعه پس از

خون در شانت شریانی - وریدی، آسیب سلول‌های اندوتلیال عروقی، ترومبوز داخل عروق میکروسیرکولار، آسیب بافتی ناشی از خود ایسکمی برای آن در نظر گرفته می‌شود^۳ ایسکمی اولیه به علت بلند کردن فلپ به اندازه کافی در ایجاد نکروز با اهمیت نیست، مطالعات گذشته نشان داده است که اغلب بافت‌ها می‌توانند با ۱۰٪ جریان خون متوسطشان زنده بمانند.^۵ آسپیرین شایع‌ترین داروی آنتی‌پلاکتی مورد استفاده در کل دنیا است.^۶ آسپیرین اثر آنتی‌ترومبوتیک خود را از طریق استیله کردن برگشت‌ناپذیر و مهار کردن سیکلواکسیژناز پلاکتی COX-1 اعمال می‌کند که یک آنزیم مهم در بیوسنتز ترومبوکسان A2 است.^{۷،۸} کلویسدوگرل از دسته‌ی تینوپیریدین‌ها، دارویی است که رسپتور P2Y12 را مورد هدف قرار می‌دهند. تینوپیریدین‌ها به‌طور ساختاری داروهایی هستند که به‌طور انتخابی تجمع پلاکتی القا شده توسط ADP را مهار می‌کنند که این کار را به وسیله بلوک برگشت‌ناپذیر P2Y12 انجام می‌دهند.^{۹،۱۰} در این مطالعه دو داروی آسپیرین و پلاویکس با توجه به اثربخشی بالا و خاصیت آنتی‌ترومبوتیک و ضد التهابی انتخاب شدند و هم‌چنین با توجه به اثر سینرژیک آن‌ها در مهار پلاکتی و اثر ضد التهابی با توجه به مقالات موجود، یک گروه ترکیب دو دارو هم در مطالعه در نظر گرفته شد.

روش بررسی

مطالعه آبان ماه ۱۳۹۰ آغاز شد. پژوهش از نوع تجربی (Experimental study) روی ۴۰ رت از نژاد Sprague-dawley که از موسسه رازی حصارک کرج خریداری شد انجام گرفت که جنس آن‌ها مذکر و سن تمام آن‌ها یکسان و فاقد بیماری و از لحاظ وزن در حدود ۳۰۰ تا ۳۵۰ گرم بودند. تمام رت‌ها با حفظ قواعد و ضوابط و توصیه‌های راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، چاپ هفتم سال ۱۹۹۷ و نیز کتاب راهنمای کمیته مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، چاپ دوم، سال ۲۰۰۲ نگه‌داری و آزمایش شدند. رت‌ها بعد از عمل به‌طور مجزا جهت جلوگیری از خوردن زخم نگه‌داری و غذا و آب به‌طور آزاد در اختیار آن‌ها قرار گرفت. نگه‌داری و جراحی رت‌ها در آزمایشگاه حیوانات بیمارستان حضرت فاطمه (س) در پاییز سال ۱۳۹۰ انجام شد. کلیه رت‌ها جهت

استفاده شد. جهت بررسی اختلاف بین گروه‌ها از آزمون Scheffe Post Hoc استفاده شد و $P < 0/05$ از نظر آماری ارزشمند بود.

یافته‌ها

هشت رت در گروه آسپیرین، ۱۰ رت در گروه پلاویکس، هشت رت در گروه ترکیبی و ۱۰ رت در گروه کنترل داشتیم. میانگین سطح نکروزه فلپ پوستی تصادفی در گروه کنترل (Mean±SD) $11/56 \pm 4/78$ سانتی‌متر مربع و در گروه آسپیرین $10/06 \pm 2/08$ سانتی‌متر، در گروه پلاویکس $10/20 \pm 3/22$ سانتی‌متر مربع و در گروه ترکیبی $9/75 \pm 4/90$ سانتی‌متر مربع بود. سطح زنده‌ی فلپ‌ها در جدول-۱ آورده شده است. میانگین میزان زنده بودن فلپ پوستی تصادفی (نسبت سطح زنده فلپ به سطح کل $100 \times$) در گروه کنترل $62/49\%$ ، در گروه آسپیرین $64/04\%$ ، در گروه پلاویکس $65/09\%$ و در گروه ترکیبی $64/06\%$ بود.

بحث

با افزایش دانش و مهارت جراحان در انجام روش‌های پیوند عروقی ظریف، امکان انتقال بافت‌هایی از نقاط دوردست بدن به مناطق مورد نیاز به‌صورت فلپ آزاد سهل‌تر شده است ولی هنوز از لزوم انجام فلپ موضعی تصادفی به‌خصوص در نواحی سر و صورت



شکل- ۱: میزان نکروز و زنده ماندن فلپ در روز هفتم

گذاشتن شیشه شفاف تخت که زیرش خط‌کش مدرج چسبانیده شده بود روی رت‌ها (جهت یکنواخت کردن سطح خلف رت)، عکس تمام طول فلپ به همراه خط‌کش مدرج با دوربین دیجیتال نیکون D300 و لنز ماکرو ۶۰ میلی‌متری نیکون با درجه بزرگ‌نمایی ۱:۱۰ و فاصله ۸۰ سانتی‌متری گرفته شد. سپس تصاویر به کامپیوتر منتقل و مساحت سطح زنده فلپ هر مورد با نرم‌افزار ImageJ v.1.45g (NIH, USA) پس از کالیبره کردن بر حسب سانتی‌متر مربع تعیین شد (شکل- ۱). اطلاعات با نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۹ بررسی و به صورت Mean±SD محاسبه شدند. از آنجا که توزیع متغیرهای کمی مورد بررسی نرمال بود (آزمون Kolmogorov-Smirnov, $P > 0/05$) برای مقایسه میانگین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس ANOVA

جدول- ۱: مساحت سطح زنده فلپ‌ها

شماره رت‌ها	گروه کنترل (cm ²)	گروه آسپیرین (cm ²)	گروه پلاویکس (cm ²)	گروه ترکیبی (cm ²)
۱	۱۲/۵۷	۹/۵۸	۱۵/۲۱	۷/۰۴
۲	۹/۱۱	۴/۳۵	۱۳/۵۸	۱۳/۴۳
۳	۱۸/۷۶	۷/۹۵	۴/۵۲	۱۱/۴۶
۴	۱۰/۵۱	۱۱/۳۱	۷/۸	۱۷/۷۶
۵	۱۱/۶۶	۹/۲۸	۹/۵۳	۷/۵
۶	۶/۸۲	۱۰/۲۵	۸/۷۲	۱۲/۶۹
۷	۶/۹۹	۱۰/۲۰	۱۲/۶۲	۳/۱۸
۸	۵/۴۵	۷/۷۹	۹/۱۴	۴/۹۳
۹	۱۴/۷۸	—	۱۲/۶۳	—
۱۰	۱۹	—	۸/۲۶	—
میانگین ± انحراف معیار	۱۹/۲۶ ± ۴/۷۶	۱۷/۹۲ ± ۲/۱۲	۱۹/۰۶ ± ۵/۰۷	۱۷/۳۸ ± ۲/۹۹

مقایسه اختلاف میانگین‌های بین گروه‌ها نشان داد که مصرف هیچ‌کدام از داروها اختلاف آماری معنی‌داری با گروه کنترل پیدا نکرد ($P > 0/05$).

که نیازمند بافتی با قوام و رنگ مشابه می‌باشند کاسته نشده است. متأسفانه در طراحی فلپ موضعی نسبت طول به عرض مهم می‌باشد و معمولاً ۲-۱/۵ به یک می‌باشد.^{۱۶} در جراحی فلپ پوستی همواره امکان ایسکمی و نکروز دیستال فلپ وجود دارد.^{۱۱} پس از برداشتن فلپ، پرفیوژن بافتی به‌خصوص در دیستال فلپ کاهش می‌یابد، به خاطر دنرواسیون و تخلیه‌ی کاتکولامین‌ها از پایانه‌های عصبی قطع شده، آزاد شدن مواد التهابی و ترومای مستقیم عروقی، متابولیسم از حالت هوازی به بی‌هوازی تبدیل می‌شود سپس با برقراری مجدد جریان خون، رادیکال‌های آزاد اکسیژن هم فلپ را تهدید می‌کنند.^{۱۷} تاکنون داروهای مختلفی جهت جلوگیری یا معکوس کردن پدیده ایسکمی و نکروز روی فلپ پوستی بررسی شده‌اند. این داروها به هشت دسته عمده تقسیم می‌شوند: عوامل سمپاتولیتیک، وازودیلاتاتور، مسدودکننده‌های کانال کلسیم، رقیق‌کننده‌های خون (داروهای همورولوژیک)، مهارکننده‌های پروستاگلاندین‌ها، ضد انعقادها، گلوکوکورتیکوئیدها و از بین برنده‌های رادیکال‌های آزاد.^{۱۸} در بررسی اثر داروهای مختلف روی بقای فلپ، معمولاً از موش به‌علت ارزان بودن و جراحی راحت آن استفاده می‌شود.^{۱۱} ولی نتایج درجه بقای فلپ در گروه کنترل و گروهی که دارو روی آن‌ها به‌کار رفته از یک آزمایشگاه به آزمایشگاه دیگر متفاوت است. علت آن می‌تواند اختلاف در نوع موش، جنس، غذا دادن، طراحی فلپ، زمان، میزان دارو و عفونت بعد از عمل باشد^{۱۱} که باید در مقایسه و تفسیر نتایج مطالعات به آن‌ها توجه نمود. آسپیرین یک داروی پر مصرف با خاصیت آنتی‌پلاکتی است که در کنار آن دارای خواص ضدالتهابی و گشادکنندگی عروقی نیز می‌باشد. کلوییدوگرل نیز داروی آنتی‌پلاکت پر مصرف دیگری است که از مکانیزم متفاوتی با آسپیرین پلاکت‌ها را مهار می‌کند، هر دوی این داروها در پیشگیری و درمان بیماری‌های ایسکمیک قلب کاربرد وسیعی دارند و در چندین مطالعه هم اثر آن‌ها بر فلپ پوستی تصادفی بررسی شده است. در این مطالعه اثر آسپیرین و پلاویکس بر فلپ پوستی تصادفی در رت بررسی و با هم مقایسه شد، هم‌چنین اثر ترکیب دو دارو هم مورد بررسی قرار گرفت. در نتایج حاصله تفاوت آماری معنی‌داری بین هیچ‌کدام از گروه‌ها مشاهده نشد ($P > 0/05$). در مطالعه‌ی Ghavami آسپیرین با دوز ۱۰۰ mg/kg، شش دقیقه قبل از جراحی در کاهش بهبود فلپ موثر بود، در این مطالعه از رت‌هایی با وزن تقریبی دو برابر در مطالعه‌ی ما

استفاده شده در نتیجه دوز توتال مصرف شده بیش‌تر است هم‌چنین سایز فلپ ۳×۱۰ cm است در حالی‌که فلپ‌های مطالعه‌ی ما ۳×۱۱ cm بود، در مطالعه‌ی Ghavami آسپیرین فقط یک دوز و آن هم ۶۰ دقیقه قبل از عمل داده شده است در حالی‌که ما هفت دوز روزانه‌ی بعد از عمل داشتیم.^{۱۲} در مطالعه‌ی Akan که اثر آسپیرین و کلوییدوگرل را بر فلپ سنجیده بود، یک گروه ۲۰۰ mg/kg آسپیرین و گروه دیگر ۵۰ mg/kg کلوییدوگرل را ۴۸ ساعت، ۲۴ ساعت و نیم ساعت قبل از جراحی دریافت کرده بودند و در نتایج مطالعه آسپیرین و کلوییدوگرل هر دو در بهبود بقای فلپ نسبت به گروه کنترل برتری داشتند اما نسبت به هم برتری معنی‌داری نداشتند.^{۱۱} در این مطالعه هم دوز داروها نسبت به مطالعه‌ی ما بیش‌تر است و هم زمان دریافت دارو قبل از عمل بوده، سایز فلپ‌ها ۳×۱۰ cm بوده و نژاد رت‌ها هم متفاوت بوده است. در مطالعه‌ی Ersoy کلوییدوگرل به مدت هفت روز متوالی پس از جراحی با دوز روزانه‌ی ۲۵ mg/kg مصرف شد که بقای فلپ را به طور معنی‌داری از ۵۳٪ در گروه کنترل به ۷۸٪ افزایش داد. در این مطالعه فلپ‌های جزیره‌ای اپی‌گاستریک با سایز ۷×۷ cm و نژاد رت‌ها Wistar التهاب شده است.^{۱۸} در مطالعه‌ی Fatemi که اثر کلگزان و کلوییدوگرل و ترکیب آن‌ها روی فلپ تصادفی در رت انجام شده است^{۱۹} نیز مصرف ۲۵ mg/kg پلاویکس به طور روزانه به مدت هفت روز بعد از عمل نکروز فلپ را به طور معنی‌داری از ۵۴٪ در گروه کنترل به ۳۹/۹٪ در گروه پلاویکس کاهش داد. در این مطالعه دوز دارو، نژاد رت‌ها و محل انجام مطالعه مشابه است اما برخلاف مطالعه‌ی ما از درپ استریل زیر فلپ‌ها برای از بین بردن اثر گرافت استفاده شده است. در مطالعه‌ی ما شاید اثر گرافت (خون‌گیری از بستر فلپ) به قدری موثر بوده است که تاثیر داروهای مورد آزمایش را تحت شعاع قرار داده است. Shalom هم در دو مطالعه اثر آسپیرین را بر فلپ بررسی کرد^{۲۰، ۱۷} که در یک مطالعه آسپیرین ۴۸ ساعت و ۲۴ ساعت قبل و نیم ساعت بعد از جراحی با دوز ۲۰۰ mg/kg در کاهش نکروز موثر بود و در مطالعه‌ی دیگر همان دوز ۱۵ دقیقه، ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از عمل مصرف شد که نتیجه‌ی آن به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در نتایج این دو مطالعه نویسندگان به این مطلب اشاره کرده‌اند زمان مصرف آسپیرین قبل از عمل یا بعد از عمل نکته‌ی مهمی است، به طوری‌که به کار بردن آن قبل از عمل در کاهش نکروز فلپ موثر است اما بعد از عمل به دلیل فعال شدن

مطالعات مختلف دخیل باشد.^{۱۱} کلوییدوگرل و آسپیرین و ترکیب آن‌ها تاثیری در بهبود خون‌رسانی به فلپ‌های راندم و کاهش میزان نکروز نداشته‌اند. انجام مطالعات بیش‌تر در مورد کاربرد این داروها و تعیین دوز کاربردی برای مصرف آن‌ها در بهبود بقای فلپ به روشن شدن بیش‌تر تاثیر این داروها کمک خواهد کرد و ابهام ناشی از متناقض بودن نتایج این مطالعات را رفع خواهد کرد. اگرچه تفاوت در نژاد رت‌ها، شرایط نگهداری آن‌ها، طراحی فلپ، عفونت، میزان دارو و زمان‌های متفاوت انجام پژوهش تا حدودی می‌تواند این اختلاف نتایج را توجیه کند.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "مقایسه اثر آسپیرین، پلاویکس و ترکیب آن‌ها در بقای فلپ پوستی تصادفی در رت در آزمایشگاه حیوانات بیمارستان حضرت فاطمه (س)" در مقطع دکترای فوق تخصصی در سال ۱۳۹۰ با کد ۱۴۹۳۰ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران اجرا شده است.

آبشارهای التهابی و تجمع پلاکتی و تغییرات وازواکتیو، جلوگیری از پیش‌روی این مسیرها و تعدیل کردن آن‌ها دشوار است. در این دو مطالعه از آسپیرین با دوز ۲۰۰ mg/kg استفاده شده و علت موثر بودن آن را در بهبود بقای فلپ را اثر ضدالتهابی و وازودیلاتوری آسپیرین در این دوز دانسته‌اند. در این دو مطالعه سایز فلپ‌ها ۸×۲ سانتی‌متر بوده است و از آسپیرین به فرم تزریقی استفاده شده است. در مطالعه‌ی بررسی اثر آسپیرین و دگزامتازون هم آسپیرین با دوز ۱۰۰ mg/kg باعث بهبود بقای فلپ به طور معنی‌دار نشد.^۱ این مطالعه هم از نظر مکان انجام آزمایشات و نژاد و وزن رت‌ها مشابه بود اما از درپ استریل در زیر فلپ‌ها استفاده شده بود. در مطالعه‌ی Törkvist گفته شده که نقل و انتقال رت‌ها به آزمایشگاه به علت تولید کورتیکواستروئید ناشی از استرس تا یک هفته اثر حفاظتی دارد در نتیجه در این مطالعه جراحی بعد از گذشت این مدت از انتقال رت‌ها به آزمایشگاه انجام شد که این مطلب ممکن است در تفاوت نتایج

References

- Forootan SK, Nikoumaram B, Fatemi MJ, Nojomi M, Akbari H, Hasani ME, Pedram MS. The Effect of aspirin, dexamethasone and their combination on random skin flap survival in rats at Hazrat Fateme educational and research center. *Iran J Surg* 2009;17(2):10-8.
- Livaoğlu M, Kerimoğlu S, Sönmez B, Livaoğlu A, Karaçal N. The effect of Hirudoid on random skin-flap survival in rats. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63(6):1047-51.
- Gülmez SE, Serel S, Uluç A, Can Z, Ergün H. Dipyron increases the blood flow of arterial dorsal skin flaps. *Aesthetic Plast Surg* 2008;32(5):766-70.
- Huemer GM, Wechselberger G, Otto-Schoeller A, Gurunluoglu R, Piza-Katzer H, Schoeller T. Improved dorsal random-pattern skin flap survival in rats with a topically applied combination of nonivamide and nicoboxil. *Plast Reconstr Surg* 2003;111(3):1207-11.
- Hart K, Baur D, Hodam J, Lesoon-Wood L, Parham M, Keith K, et al. Short- and long-term effects of sildenafil on skin flap survival in rats. *Laryngoscope* 2006;116(4):522-8.
- Weitz JI. Antiplatelet, anticoagulant, and fibrinolytic drugs. In: Fauci A, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 735-48.
- Ji X, Hou M. Novel agents for anti-platelet therapy. *J Hematol Oncol* 2011;4:44.
- Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;343:d4588.
- Garcia AE, Mada SR, Rico MC, Dela Cadena RA, Kunapuli SP. Clopidogrel, a P2Y12 receptor antagonist, potentiates the inflammatory response in a rat model of peptidoglycan polysaccharide-induced arthritis. *PLoS One* 2011;6(10):e26035.
- Akan M, Cakir B, Misirlioglu A, Yildirim S, Taylan G, Aköz T. Effects of clopidogrel and high dose aspirin on survival of skin flaps in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2005;39(1):7-10.
- Törkvist L, Lundeberg T, Thorlacius H, Larsson J, Löfberg R, Löfgren O, et al. Effects of environmental stress on tissue survival and neutrophil recruitment in surgical skin flaps in relation to plasma corticosterone levels in the rat. *Inflamm Res* 1997;46(6):199-202.
- Ghavami A, Nutt MP, Hardy SP. Heat shock protein and high-dose aspirin: effects on random skin flap survival in a rat model. *Ann Plast Surg* 2002;48(1):60-7.
- Gülmez SE, Serel S, Uluç A, Can Z, Ergün H. Dipyron increases the blood flow of arterial dorsal skin flaps. *Aesthetic Plast Surg* 2008;32(5):766-70.
- Davis RE, Wachholz JH, Jassir D, Perlyn CA, Agrama MH. Comparison of topical anti-ischemic agents in the salvage of failing random-pattern skin flaps in rats. *Arch Facial Plast Surg* 1999;1(1):27-32.
- McFarlane RM, DeYoung G, Henry RA. The design of pedicled flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plast Reconstr Surg* 1965;35:177-82.
- Mathes SJ, Hansen SL. Flap classification and applications. In: Mathes SJ, Hentz VR, editors. *Plastic Surgery*. 2nd ed, Vol.1. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 365-7.
- Shalom A, Friedman T, Westreich M. The effect of postoperative aspirin on random pattern flaps in rats. *Am Surg* 2007;73(11):1126-8.
- Ersoy A, Sevin K, Sevin A, Serel S. Effects of clopidogrel on survival of rat skin flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007;60(8):861-3.
- Fatemi MJ, Seyedjalali SZ, Mosavi SJ. The effect of Clexan, Plavix and their combination on random skin flap survival in rats. *Iranian J Surg* 2010;18(3).
- Shalom A, Friedman T, Westreich M. Effect of aspirin and heparin on random skin flap survival in rats. *Dermatol Surg* 2008;34(6):785-90; discussion 790.

Comparing the effects of aspirin, clopidogrel and their combination on random skin flap survival in rats

Abstract

Received: June 10, 2012 Accepted: July 29, 2012

Noor Ahmad Latifi M.D.¹
 Mohammad Javad Fatemi M.D.^{2*}
 Farrokh Kamran Khajavi M.D.¹
 Shahrzad Taghavi M.D.³
 Mirsepehr Pedram D.V.M., D.V.Sc.⁴

1- Department of Plastic & Reconstructive Surgery, Hazrat Fatemeh Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Plastic & Reconstructive Surgery, Burn Research Center and Hazrat Fatemeh Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- General Practitioner, Burn Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Veterinarian Surgeon, Tehran Veterinary University, Tehran, Iran.

Background: Random pattern flap is a common reconstructive surgery procedure but its necrosis is a challenging problem. A lot of pharmacological agents and surgical procedures have been examined for the prevention of this complication to maximize the length to width ratio of these surgical flaps. Therefore, we designed an experimental study to evaluate the effects of aspirin, clopidogrel bisulfate (Plavix) and their combination on random skin flap survival in rats.

Methods: Forty male rats were randomly assigned to four equal groups. Surgery was done under general anesthesia. A random, rectangular 3×11 cm dorsal skin flap was designed, elevated and sutured back into its primary site. In group one, 100 mg/kg Aspirin and in group two, 25 mg/kg Plavix were administered orally for 7 days postoperatively. Aspirin and Plavix were co-administered in the third group for the same period of time while the control group received no medication. After 7 days, the total surface of flaps, the viable and also the necrotic parts were measured by Image J software. Mean standard deviation and analysis of variance were calculated to compare the results.

Results: The mean area of flap survival was 62.49% in the control, 64.04% in Aspirin, 65.09% in Plavix and 64.06% in combination groups. No statistically significant differences were found between treatment groups and control rats.

Conclusion: In this study, we found no significant differences between Aspirin, Plavix or their combination on the survival of random skin flaps.

Keywords: aspirin, clopidogrel, ischemia, necrosis, random skin flap.

* Corresponding author: Hazrat Fatemeh Hospital, Seyed Jamaladdin St., 21 St., Tehran, Iran.
 Tel: +98- 21- 88723150
 E-mail: mj-fatemi@tums.ac.ir